

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апиксабан-СЗ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Апиксабан-СЗ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апиксабан.

Апиксабан-СЗ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг апиксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый Е 110 (см. раздел 4.4.).

Апиксабан-СЗ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг апиксабана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый Е 110 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Апиксабан-СЗ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НФП), имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 часа после оперативного вмешательства).

При принятии решения о времени начала терапии врачам следует принять во внимание потенциальный положительный эффект от ранней антикоагулянтной терапии в профилактике ВТЭ наравне с риском развития постоперационного кровотечения.

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: 5 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки: – при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

Терапию следует продолжать длительное время.

Лечение ТГВ, ТЭЛА

По 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (то есть предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца.

Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА

По 2,5 мг 2 раза в сутки после, как минимум, 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или другим антикоагулянтом, как указано в таблице 1.

Таблица 1

	Дозировки	Максимальная суточная доза
Лечение ТГВ, ТЭЛА	10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней	20 мг
	далее 5 мг 2 раза в сутки	10 мг
Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА после 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА	2,5 мг 2 раза в сутки	5 мг

Общую длительность терапии следует подбирать индивидуально после тщательной оценки соотношения пользы от приема препарата и риска развития кровотечения (см. раздел 4.4.).

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Апиксабан-СЗ и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К (АВК)

Перевод пациентов с терапии варфарином или другими АВК на терапию препаратом Апиксабан-СЗ следует проводить при значении международного нормализованного отношения (МНО) у пациента ниже 2,0.

При переводе пациентов с терапии препаратом Апиксабан-СЗ на варфарин или другие АВК следует продолжать терапию препаратом Апиксабан-СЗ в течение 48 часов после приема первой дозы варфарина или других АВК. Через 48 часов следует

проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Апиксабан-СЗ. Совместный прием варфарина (или другого АВК) и препарата Апиксабан-СЗ следует продолжать до достижения МНО $\geq 2,0$. При достижении МНО $\geq 2,0$ прием препарата Апиксабан-СЗ следует прекратить.

Кардиоверсия

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, могут начать или продолжить применение препарата Апиксабан-СЗ.

Пациентам, не проходившим лечение антикоагулянтами, перед проведением кардиоверсии необходимо назначить по крайней мере 5 доз препарата Апиксабан-СЗ по 5 мг 2 раза в сутки (по 2,5 мг 2 раза в сутки для пациентов, которым требуется уменьшение дозы (см. пункт «У пациентов с фибрилляцией предсердий»)) для достижения адекватной антикоагуляции.

В случае, если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Апиксабан-СЗ, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки. Следует уменьшить нагрузочную дозу до 5 мг с последующим приемом 2,5 мг 2 раза в сутки, если пациент подходит под категорию для снижения дозы (см. пункт «У пациентов с фибрилляцией предсердий»). Необходимо принять нагрузочную дозу по крайней мере за 2 часа до проведения кардиоверсии.

Перед проведением кардиоверсии необходимо получить подтверждение о надлежащем приеме препарата Апиксабан-СЗ. При принятии решения о назначении и продолжительности лечения необходимо опираться на установленные рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов, которым требуется проведение кардиоверсии.

При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временном прекращении антикоагулянтной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте «У пациентов с фибрилляцией предсердий»).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени применимы следующие рекомендации:

- не требуется коррекции дозы при применении апиксабана для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ, ТЭЛА (см. раздел 5.2.);
- при применении апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и концентрацией креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в плазме крови в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг требуется снижение дозы препарата, как описано выше. При отсутствии соответствия другим критериям для снижения дозы (возраст, масса тела) коррекции терапии не требуется (см. раздел 5.2.).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина (КК) 15–29 мл/мин применимы следующие рекомендации (см. разделы 4.4. и 5.2.):

- апиксабан следует применять с осторожностью для профилактики ТГВ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, для лечения ТГВ, для лечения ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ, ТЭЛА;
- у пациентов с фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки.

Нет данных о применении аписабана у пациентов с КК < 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим применение препарата Аписабан-СЗ у таких пациентов противопоказано (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Аписабан-СЗ противопоказан у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано (см. раздел 4.3.).

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Аписабан-СЗ пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Из клинических исследований были исключены пациенты, у которых отмечали повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ)/ аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина в $\geq 1,5$ раз выше ВГН. В связи с этим следует с осторожностью применять аписабан у пациентов этой группы (см. разделы 4.4. и 5.2.). Следует оценить функцию печени до начала терапии препаратом Аписабан-СЗ.

Масса тела

Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в пункте «У пациентов с фибрилляцией предсердий»).

Пол

Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.

Раса и этническое происхождение

Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Аписабан-СЗ у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Аписабан-СЗ принимают внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема дозы препарат следует принять как можно скорее, в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

Измельчение таблетки

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку препарата Аписабан-СЗ можно измельчить и развести в воде или 5 % водной декстрозе (5ДВ) или яблочном соке, или смешать с яблочным пюре, и незамедлительно принять внутрь (см. раздел 5.2.). В качестве альтернативы таблетку препарата Аписабан-СЗ можно измельчить и развести в 60 мл воды или 5ДВ и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к аписабану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- активное клинически значимое кровотечение;
- заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений;

- заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов;
- нарушение функции почек с КК менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- период лактации (см. раздел 4.6.);
- одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, когда НФГ назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, или когда НФГ применяется при катетерной аблации фибрилляции предсердий (см. разделы 4.4. и 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Риск развития кровотечений

Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения.

При возникновении осложнения в виде кровотечения терапия препаратом должна быть остановлена, также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы; при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения концентрата протромбинового комплекса (КПК) или рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. У здоровых добровольцев обратимость фармакодинамических эффектов апиксабана по результатам теста генерации тромбина наблюдалась после инфузии КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови. Однако опыт клинического применения КПК, содержащего 4 фактора свертывания крови, с целью остановки кровотечения у пациентов, получающих апиксабан, отсутствует. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa у пациентов, получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе с ацетилсалициловой кислотой (АСК)) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений.

Одновременное применение апиксабана и АСК у пациентов пожилого возраста требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Особые указания

Риск кровотечений

Как и в случае с другими антикоагулянтами, пациентов, получающих апиксабан, необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков кровотечения. При состояниях с высоким риском развития кровотечений препарат рекомендуется применять с осторожностью. Применение препарата Апиксабан-СЗ следует прекратить при развитии тяжелого кровотечения (см. разделы 4.8. и 4.9.).

Хотя терапия апиксабаном не требует постоянного мониторинга его концентрации в крови, иногда может быть целесообразным проведение калиброванного количественного анализа анти-Ха-факторной активности в тех исключительных случаях, когда данные о воздействии апиксабана могут способствовать принятию клинических решений, например, при передозировке и экстренном оперативном вмешательстве (см. раздел 5.1.).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение препарата Апиксабан-СЗ с антиагрегантами повышает риск кровотечения (см. раздел 4.5.).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Апиксабан-СЗ с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) или НПВП, включая АСК.

После хирургического вмешательства не рекомендуется применять одновременно с препаратом Апиксабан-СЗ другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел 4.5.).

В клиническом исследовании у пациентов с НФП с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с запланированным периодом лечения ингибитором P2Y12 с АСК или без нее, было изучено применение пероральных антикоагулянтов (апиксабана или АВК) в течение 6 месяцев. Риск больших кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) или клинически значимых небольших кровотечений (КЗНБ) был стратегически значимо ниже при применении апиксабана (24,7 % в год), по сравнению с применением АВК (35,8 % в год). Сопутствующее применение АСК повышало риск развития больших кровотечений по критериям ISTH или КЗНБ кровотечений с 21,0 % в год до 40,5 % в год при добавлении антикоагулянта (апиксабана или АВК) к терапии ингибитором P2Y12. В частности, добавление АСК повышало риск развития больших или КЗНБ кровотечений у пациентов, получавших апиксабан или АВК соответственно с 16,4 % в год до 33,1 % в год и с 26,1 % в год до 48,4 % в год.

Отмечалось статистически значимое повышение риска кровотечений при применении тройной терапии апиксабаном, АСК и клопидогрелом в клиническом исследовании у пациентов с ОКС без фибрилляции предсердий с высоким риском тромбоза и несколькими сопутствующими сердечными и несердечными заболеваниями.

В другом клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий одновременное применение АСК приводило к повышению риска развития больших кровотечений и на фоне приема апиксабана, и на фоне приема варфарина. В этом клиническом исследовании сочетанная терапия двумя антиагрегантами применялась редко.

Применение тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта

Опыт применения тромболитических средств для лечения острого ишемического инсульта у пациентов, получающих апиксабан, весьма ограничен.

Пациенты с искусственными клапанами сердца

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с искусственными клапанами

сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение препарата Апиксабан-СЗ для этой группы пациентов не рекомендуется.

Хирургические и инвазивные процедуры

Применение препарата Апиксабан-СЗ следует прекратить не менее чем за 48 часов до плановой операции или инвазивной процедуры со средним или высоким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых вероятность клинически значимого кровотечения не исключена или для которых риск кровотечения неприемлем.

Применение препарата Апиксабан-СЗ следует прекратить не менее чем за 24 часа до плановой операции или инвазивной процедуры с низким риском кровотечения. Сюда относятся вмешательства, при которых ожидается минимальное, некритическое по локализации или легко контролируемое кровотечение.

Если операцию или инвазивную процедуру нельзя откладывать, их нужно проводить с надлежащей осторожностью, учитывая повышенный риск кровотечения. Следует соотнести риск кровотечения и необходимость экстренного вмешательства. При НФП обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24–48 часов после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами.

После инвазивной процедуры или хирургического вмешательства применение препарата Апиксабан-СЗ следует возобновить как можно скорее при условии, что это допускает клиническая ситуация и установлен достаточный гемостаз (информация о кардиоверсии приведена в разделе 4.2.).

У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Апиксабан-СЗ перед катетерной аблацией.

Временное прекращение терапии

Прекращение применения антикоагулянтов, включая препарат Апиксабан-СЗ, по причине активного кровотечения, плановой операции или инвазивной процедуры увеличивает для пациента риск тромбоза. Перерывов в лечении следует избегать, и если по какой-либо причине требуется временное прекращение антикоагулянтной терапии препаратом Апиксабан-СЗ, ее следует возобновить как можно скорее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА

Не рекомендуется заменять терапию НФГ на препарат Апиксабан-СЗ в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии, так как безопасность и эффективность апиксабана в данных клинических ситуациях не установлены.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Эффективность и безопасность апиксабана при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) у пациентов с активно прогрессирующим злокачественным новообразованием не установлены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ограниченные клинические данные показывают, что у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 15–29 мл/мин) увеличиваются концентрации апиксабана в плазме, что может повышать риск кровотечения. Для лечения ТГВ, лечения ТЭЛА и профилактики рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ) апиксабан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 15–29 мл/мин) следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с НФП, пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 15–29 мл/мин) и пациентов с уровнем сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом ≥ 80 лет или массой тела ≤ 60 кг доза апиксабана должна быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.2.).

В связи с отсутствием опыта клинического применения апиксабана у пациентов с КК

менее 15 мл/мин или находящихся на диализе прием апиксабана в этой группе пациентов не рекомендуется (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

С возрастом риск кровотечения может повышаться (см. раздел 5.2.).

Также одновременное применение препарата Апиксабан-СЗ и АСК у пациентов пожилого возраста требует осторожности ввиду потенциально более высокого риска кровотечения.

Масса тела

При малой массе тела (< 60 кг) риск кровотечения может повышаться (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Апиксабан-СЗ противопоказан пациентам с заболеванием печени, связанным с коагулопатией и клинически значимым риском развития кровотечения (см. раздел 4.3.).

Препарат не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 5.2.).

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Пациенты с повышенными уровнями печеночных ферментов АЛТ/АСТ > 2×ВГН или общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН были исключены из клинических исследований. Поэтому в данной популяции препарат Апиксабан-СЗ следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2.). Перед началом применения препарата Апиксабан-СЗ необходимо проверить биохимические показатели функции печени.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома P450 и P-гликопротеина (P-gp)

Не рекомендуется применение препарата Апиксабан-СЗ у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Эти препараты могут повысить экспозицию апиксабана в 2 раза (см. раздел 4.5.) или выше в присутствии дополнительных факторов, которые также увеличивают экспозицию апиксабана (например, тяжелое нарушение функции почек).

Взаимодействие с индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp

Одновременное применение препарата Апиксабан-СЗ с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или препараты Зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). В клиническом исследовании с участием пациентов с фибрилляцией предсердий отмечали снижение эффективности и повышенный риск кровотечений при одновременном применении апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-gp по сравнению с применением апиксабана в монотерапии.

Следующие рекомендации применимы к пациентам, получающим системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp (см. раздел 4.5.):

- с целью профилактики ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при НФП, а также для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА апиксабан следует применять с осторожностью;
- для лечения ТГВ и ТЭЛА апиксабан не следует применять, так как эффективность может быть снижена.

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра

Эффективность и безопасность апиксабана в клинических исследованиях у пациентов после оперативного вмешательства по поводу перелома шейки бедра не оценивались. Поэтому он не рекомендуется для применения у данных пациентов.

Лабораторные параметры

Влияние механизма действия апиксабана на показатели свертываемости крови (например, протромбиновое время (ПВ), МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) соответствовало ожидаемому. Наблюдавшиеся изменения этих показателей свертываемости крови при предполагаемой терапевтической дозе были невелики и имели существенную вариабельность (см. раздел 5.1.).

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих препарат Апиксабан-СЗ

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии, либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбозов, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь, могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрасти при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 часов до введения первой дозы препарата Апиксабан-СЗ. Риск также может возрасти при травматичных или повторных эпидуральных или спинальных пункциях. Пациентов необходимо часто проверять на предмет проявлений и симптомов неврологического дефицита (например, онемение или слабость в ногах, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологического отклонения от нормы необходимо проведение срочной диагностики и лечения. До нейроаксиального вмешательства врачу следует проанализировать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентов, которые получают антикоагулянтную терапию или будут получать ее для профилактики тромбоза.

Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20–30 часов (то есть 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера; таким образом, как минимум одна доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Следующую дозу апиксабана можно применять не ранее чем через 5 часов после извлечения катетера. Как и в случае со всеми новыми антикоагулянтными лекарственными препаратами, опыт применения апиксабана при нейроаксиальной блокаде ограничен, поэтому в такой ситуации следует соблюдать исключительную осторожность.

Пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС)

Прямые пероральные антикоагулянты, включая препарат Апиксабан-СЗ, не рекомендуются для применения у пациентов с диагностированным АФС и тромбозами в анамнезе, особенно при наличии всех трех положительных тестов (на выявление волчаночного антикоагулянта, антител против кардиолипина и антител против бета-2-гликопротеина I). У этих пациентов применение пероральных антикоагулянтов может приводить к повышению частоты рецидивов тромботических явлений, по сравнению с АВК. Эффективность и безопасность препарата Апиксабан-СЗ у пациентов с АФС не установлены.

Вспомогательные вещества

Препарат Апиксабан-СЗ содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Препарат Апиксабан-СЗ содержит алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на фармакокинетику апиксабана

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-gp

Комбинация апиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг 1 раз в сутки), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и P-gp, приводила к повышению среднего значения показателей площади под кривой «концентрация – время» (AUC) апиксабана в 2 раза и среднего значения максимальной концентрации (C_{max}) – в 1,6 раза.

Не рекомендуется применение апиксабана у пациентов, получающих одновременно системное лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp, такими как антимикотики группы азолов (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) (см. раздел 4.4.). Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-gp (например, дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Коррекция дозы апиксабана при его комбинации с другими препаратами, не являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp, не требуется. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор P-gp) в дозе 360 мг 1 раз в сутки приводил к повышению средних значений AUC апиксабана в 1,4 раза и средних значений C_{max} – в 1,3 раза. Напроксен (является ингибитором P-gp, но не изофермента CYP3A4) при применении в дозе 500 мг вызывал повышение средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Кларитромицин (ингибитор P-gp и мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 500 мг 2 раза в сутки приводил к повышению средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1,6 и 1,3 раза соответственно.

Индукторы изофермента CYP3A4 и P-gp

Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-gp) приводило к снижению средних значений AUC и C_{max} апиксабана приблизительно на 54 % и 42 % соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp (в частности фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами Зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). Коррекции дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется при назначении по показаниям: профилактика тромбозов после эндопротезирования суставов, профилактика инсультов и системной тромбоэмболии при НФП и профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время применения для лечения ТГВ и ТЭЛА совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и P-gp не рекомендуется, так как при этом эффективность может быть снижена (см. раздел 4.4.).

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

В связи с высоким риском возникновения кровотечения одновременное применение с любыми другими антикоагулянтами противопоказано (см. раздел 4.3.). После совместного введения эноксапарина (однократно в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных лекарственных средств на активность фактора свертывания крови Ха (FXa).

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с АСК (в дозе 325 мг 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было.

Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг 1 раз в сутки) или сочетанием клопидогрела (75 мг) и АСК (162 мг 1 раз в сутки) или прасугреля (60 мг с последующей дозой 10 мг 1 раз в день) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению

времени кровотечения или более выраженному угнетению агрегации тромбоцитов, по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии. Повышение показателей системы свертывания крови (ПВ, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

У пациентов с НФП с ОКС и/или перенесшим ЧКВ терапию апиксабаном можно назначать в сочетании с антиагрегантами (см. раздел 4.4.).

Напроксен (500 мг), который является ингибитором P-гр, увеличивает средние значения AUC и C_{max} апиксабана в 1,5 и 1,6 раза соответственно. При приеме апиксабана наблюдалось соответствующее повышение показателей свертываемости крови. Не наблюдалось никаких изменений влияния напроксена на агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, а также не отмечено клинически значимого увеличения длительности кровотечения после совместного применения апиксабана и напроксена. Несмотря на эти данные, у отдельных пациентов может наблюдаться более выраженный фармакодинамический ответ после совместного применения апиксабана с другими антиагрегантами.

Апиксабан следует с осторожностью применять одновременно с НПВП, АСК или ингибиторами P2Y₁₂, так как эти лекарственные препараты обычно повышают риск кровотечения.

Не рекомендуется одновременно применять другие препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как: тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам P_{1b}/P_{1a}, дипиридамол, декстран и сульфинпиразон.

Комбинирование с другими лекарственными средствами

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и C_{max} апиксабана на 15 % и 18 % соответственно, по сравнению с режимом монотерапии. Назначение апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияния на значения AUC или C_{max} апиксабана.

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC₅₀) > 45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC₅₀ > 20 мкмоль/л) в концентрации, значительно превышающей C_{max} препарата в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, биотрансформирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность P-гр.

В исследованиях у здоровых добровольцев апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

Дигоксин

При одновременном приеме апиксабана (в дозе 20 мг 1 раз в сутки) и дигоксина (в дозе 0,25 мг 1 раз в сутки), являющегося субстратом P-гр, показатели AUC или C_{max} дигоксина не изменялись. Таким образом, апиксабан не ингибирует транспорт субстратов P-гр.

Напроксен

Одновременное применение однократных доз апиксабана (10 мг) и напроксена (500 мг),

широко применяемого НПВП, не влияло на показатели АUC и $C_{\max}$ напроксена.

Атенолол

Одновременное применение однократной дозы апиксабана (10 мг) и атенолола (100 мг), широко применяемого β -адреноблокатора, не изменяло фармакокинетику атенолола.

Активированный уголь

Прием активированного угля уменьшает действие апиксабана (см. раздел 4.9.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении апиксабана у беременных женщин нет. Во время доклинических исследований не обнаружено прямых или косвенных отрицательных эффектов в отношении репродуктивной функции. Применение препарата Апиксабан-СЗ при беременности противопоказано.

Лактация

Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. Согласно имеющимся данным исследований на животных, апиксабан выделяется в грудное молоко. В исследованиях на крысах концентрация апиксабана в грудном молоке была во много раз выше таковой в плазме крови ($C_{\max}$ примерно в 8 раз выше, АUC примерно в 30 раз выше), что может свидетельствовать об активном транспорте апиксабана в грудное молоко. Риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. При необходимости применения препарата Апиксабан-СЗ следует принять решение об отмене приема препарата или прекращении грудного вскармливания.

Фертильность

Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Апиксабан-СЗ не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частыми нежелательными реакциями были кровотечения, кровоподтек, носовое кровотечение и гематома (см. профиль нежелательных реакций и их частоту по показаниям ниже).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции апиксабана распределены по системам органов и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Табличное резюме нежелательных реакций аликсабана

Системно-органный класс	Профилактика ВТЭ у взрослых пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава (пВТЭ)	Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с НКФП с одним или более факторами риска (НКФП)	Лечение ТГВ, ТЭЛА и профилактика рецидивирующих ТГВ и ТЭЛА (лВТЭ)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Анемия	часто	частота неизвестна	частота неизвестна
Тромбоцитопения	нечасто	частота неизвестна	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
Гиперчувствительность, аллергический отек и анафилаксия	редко	нечасто	частота неизвестна
Кожный зуд	нечасто	нечасто	нечасто*
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Внутричерепные кровоизлияния	частота неизвестна	нечасто	редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
Кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву)	редко	часто	нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
Кровотечения, гематомы	часто	часто	часто
Артериальная гипотензия (включая гипотензию во время процедуры)	нечасто	частота неизвестна	частота неизвестна
Внутрибрюшное кровотечение	частота неизвестна	нечасто	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
Носовое кровотечение	нечасто	часто	часто
Кровохарканье	редко	нечасто	нечасто
Кровотечение из дыхательных путей	частота неизвестна	редко	редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Тошнота	часто	частота неизвестна	частота неизвестна
Желудочно-кишечное кровотечение	нечасто	часто	часто
Геморроидальное кровотечение, кровотечение в ротовой полости	частота неизвестна	нечасто	частота неизвестна
Наличие неизменной крови в кале	нечасто	нечасто	нечасто
Ректальное кровотечение, кровотечение из десен	редко	часто	часто
Забрюшинное кровотечение	частота неизвестна	редко	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Повышение активности трансаминаз, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности щелочной	нечасто	частота неизвестна	частота неизвестна

фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Кожная сыпь	частота неизвестна	нечасто	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
Мышечное кровоизлияние	редко	частота неизвестна	частота неизвестна
<i>Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
Гематурия	нечасто	часто	часто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
Межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения	частота неизвестна	нечасто	нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
Кровотечение в месте введения	частота неизвестна	нечасто	частота неизвестна
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
Положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь	частота неизвестна	нечасто	нечасто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>			
Закрытая травма	часто	часто	часто
Кровоизлияния и кровотечения после выполнения инвазивных процедур (в том числе гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в том числе гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства.	нечасто	частота неизвестна	частота неизвестна
Травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза	частота неизвестна	нечасто	нечасто

*не отмечали случаев генерализованного кожного зуда в исследовании CV185057 (длительная профилактика ВТЭ)

Применение препарата Аликсaban-СЗ может быть связано с повышенным риском развития кровотечений (в том числе скрытых) из любого органа или ткани, что в свою очередь может приводить к развитию постгеморрагической анемии. Симптомы, признаки и тяжесть будут варьироваться в зависимости от источника кровотечения и степени или распространенности кровотечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Антидот неизвестен. При передозировке возрастает риск кровотечений. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сутки в течение от 3 до 7 дней (25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или 50 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней), клинически значимых нежелательных реакций при этом не отмечалось.

Лечение

В случае передозировки данным препаратом можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг AUC апиксабана уменьшалась на 50 % и 27 % соответственно ($C_{\max}$ не изменялась). $T_{1/2}$ апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянт прямого действия – селективный ингибитор фактора свертывания крови FXa (FXa).

Код АТХ: B01AF02

Механизм действия

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa , обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa , а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов.

Фармакодинамические эффекты

В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется ПВ, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. В тесте генерации тромбина апиксабан снижал эндогенный тромбиновый потенциал – показатель образования тромбина в плазме крови человека.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с

использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении $C_{\max}$ апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

В таблице 3 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при НФП, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения ТГВ и профилактики рецидивов ТГВ – менее 2,2.

Таблица 3. Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)

	Апиксабан $C_{\max}$	Апиксабан $C_{\min}$	Anti-Xa Активность апиксабана Max	Anti-Xa Активность апиксабана Min
Медиана [5th, 95th Персентиль]				
Профилактика ВТЭ у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в день	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в день*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 мг 2 раза в день	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Лечение тромбоэмболии				
2,5 мг 2 раза в день	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.1 [0.47, 2.4]	0.51 [0.17, 1.4]
5 мг 2 раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.93, 4.8]	1.0 [0.35, 2.8]
10 мг 2 раза в день	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.0 [1.8, 9.1]	1.9 [0.65, 5.3]

* коррективка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании ARISTOTLE

На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть полезным в ситуациях, когда информация о наличии апиксабана в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50 % при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, его $C_{\max}$ достигается в течение 3–4 часов после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения AUC или $C_{\max}$ апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели биотрансформации апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной

вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют ~20 % и ~30 % соответственно).

После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг, разведенных в 30 мл воды, экспозиция апиксабана была сопоставима с таковой после перорального приема 2 целых таблеток апиксабана по 5 мг. После перорального приема апиксабана в дозе 10 мг в виде 2 измельченных таблеток по 5 мг с 30 г яблочного пюре значения $C_{\max}$ и AUC были на 21 % и 16 % соответственно ниже, чем после приема 2 целых таблеток по 5 мг.

После введения через назогастральный зонд измельченной таблетки апиксабана в дозе 5 мг, разведенной в 60 мл 5ДВ, экспозиция апиксабана была сопоставима с таковой, наблюдавшейся в других клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, получивших однократную дозу таблеток апиксабана в дозе 5 мг внутрь в виде таблетки.

Распределение

Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87 %, объем распределения (V_{ss}) – приблизительно 21 л.

Биотрансформация и элиминация

Приблизительно 25 % принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27 % от его общего клиренса.

Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 12 часов. О-деметилование и гидроксирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно биотрансформируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, P-гр и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывает влияния на $C_{\max}$ апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, которая оценивалась по значениям КК. У лиц с нарушением функции почек легкой (КК 51–80 мл/мин), средней (КК 30–50 мл/мин) и тяжелой степени (КК 15–29 мл/мин) значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16 %, 29 % и 44 % соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения КК. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью.

Исследования апиксабана у пациентов с КК менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Печеночная недостаточность

Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились.

Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно), по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32 % выше.

Пол

Экспозиция апиксабана у женщин была на 18 % выше, чем у мужчин.

Раса и этническое происхождение

Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических исследований апиксабана, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

Масса тела

У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30 % ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30 % выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе анти-FXa активности, МНО, ПВ, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая 102
лактоза безводная (сахар молочный)
лактоза безводная (лактопресс безводный) (сахар молочный)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
натрия лаурилсульфат
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110
краситель железа оксид красный Е 172

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Измельченные таблетки

Лекарственное вещество в измельченных таблетках препарата Аликсaban-СЗ сохраняет стабильность в воде, 5ДВ, яблочном соке и яблочном пюре до 4 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 и фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием.

По 60 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с натяжными крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Свободное пространство во флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящиеся.

Каждый флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Тел/факс: +7 (495) 137-80-22

Электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское, гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

Тел/факс: +7 (812) 309-21-77

Электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аликсaban-СЗ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: [https: //eec.eaeunion.org/](https://eec.eaeunion.org/)